

# Anorexia and cachexia in cancer : a study with special emphasis on central tryptophan and serotonin metabolism

Citation for published version (APA):

von Meyenfeldt, M. F. (1983). *Anorexia and cachexia in cancer : a study with special emphasis on central tryptophan and serotonin metabolism*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19830107mm>

**Document status and date:**

Published: 01/01/1983

**DOI:**

[10.26481/dis.19830107mm](https://doi.org/10.26481/dis.19830107mm)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Cancer anorexia is a common and often believed early phenomenon in cancer disease. The incidence of anorexia is not known, and no quantification of the problem has been attempted, partly because of difficulty to isolate this phenomenon in the multiplicity of events that take place once a cancer is growing, and partly because normal physiology of hunger and satiety is not well understood.

In **chapter 1** some of the theories proposed for the regulation of food intake, and their possible role in the mediation of cancer anorexia, are reviewed. Among others the influence of amino acids on the neuroregulation of food intake is reviewed. Some years ago it became under consideration that the brain is susceptible to dietary influences and consequently that diet induced changes of plasma amino acid levels will result in alterations of brain concentrations of these amino acids. The essential amino acid tryptophan has been widely studied because it is the precursor amino acid for synthesis in the brain of the neurotransmitter serotonin, that has been associated with inhibitory control on food intake behavior. Therefore, factors influencing tryptophan transport into the brain are reviewed. In relation to cancer Krause et al. described increased plasma free tryptophan concentrations in tumor bearing rats, as compared to semistarved and normal control animals. This alteration was found to be a result of decreased tryptophan binding to albumin because of decreased albumin concentrations, and increased concentrations of the for binding competing free fatty acids. He subsequently indicated that these increased plasma free tryptophan levels were in the presence of normal blood-brain barrier amino acid carrier activity *probably responsible for the concomitantly observed increased brain levels of tryptophan*, and of the serotonin degradation product 5-hydroxyindoleacetic acid. By association of these indications for increased central serotonergic activity with reports from literature that suggest serotonin to mediate satiety, Krause hypothesized that increased central serotonergic activity, induced by peripheral tryptophan binding alterations, could mediate the anorexia, observed in experimental cancer.

The purpose of the studies in this thesis is to test the functional validity of this hypothesis. To achieve this, two types of experiments are used: on one hand correlations, proposed by Krause between cancer anorexia and altered biochemistry are further detailed (chapters 3,4,5,6, summarized in chapter 7), on the other hand manipulations of the central serotonin system are performed and their effects on food intake behavior in cancer bearing rats evaluated (chapters 8,9,10,11,12, summarized in chapter 13).

In **chapter 2** experimental designs, the animal-tumor models, and the biochemical and statistical techniques used in the thesis are described.

**Chapter 3** describes 4 experiments undertaken to confirm earlier data, and to further define the Walker 256 carcino sarcoma model, that was used in the earlier experiments. Results show that implantation of a Walker 256 tumor in immature female Sprague-Dawley rats will kill the tumor host, will induce anorexia on a constant moment in the course of tumor growth, but will not induce the emaciation, generally associated with cancer disease, while tumor progression is limited to the stage of regional disease. Biochemical analyses show, compared with semistarved and normal control animals, decreased plasma total tryptophan levels in tumor bearing rats, and increased free tryptophan levels, which may, in the

presence of normal blood-brain barrier neutral amino acid carrier activity, be responsible for increased brain TRP levels, that in turn may cause the higher levels of brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid, suggestive for increased serotonin turnover.

The experiments in **chapter 4** investigate the time relationship between the development of cancer anorexia and the onset of biochemical changes. These experiments were performed in the Walker 256 tumor model, because the onset of anorexia is predictable in this model.

Results show changes in central nervous system serotonin activity occurring immediately prior to the onset of cancer anorexia. Catecholamine levels did not show any consistent correlation with the onset or severity of cancer anorexia.

The experiments in **chapter 5** were performed in a different tumor model. A methylcholanthrene induced sarcoma implanted in adult male Fisher 344 rats induces prolonged anorexia, and significant cachexia in tumor bearing animals while growth in pair-fed control animals is not sustained. The absence of such changes in the undernourished pair-fed animals, and the similarity of the tryptophan and serotonin metabolism changes with the Walker 256 tumor bearing animals suggest that the biochemical alterations in the serotonin system in these tumor bearing rats have a causative relationship to the development of cancer anorexia, rather than being a consequence of decreased food intake. Furthermore, the biochemical changes seem to be a general phenomenon, demonstrated in two tumor lines. Finally, the increased dopamine and norepinephrine levels relative to the values measured in pair-fed animals may suggest a catecholaminergic involvement in the mediation of cancer anorexia, in addition to the hypothesized role of serotonin.

**Chapter 6** reports results of analyses of regional brain serotonin activity in tumor induced anorexia in both tumor models. These studies seem to indicate that serotonin activity in anorectic tumor bearing rats is elevated in gross regions, that include areas that have been implicated in the control of food intake, although the functional relationship of regional changes in serotonin metabolism to feeding behavior is uncertain.

In **chapter 7** results of the above described experiments are summarized. It was concluded that the Walker 256 tumor model in immature female Sprague-Dawley rats is a highly reproducible model of cancer anorexia, so acute that only mild cachexia will develop before the tumor kills the host, and that the methylcholanthrene induced sarcoma in adult male Fisher 344 rats is a model of prolonged anorexia and severe cachexia. By association of the observed suggestions for increased central serotonergic activity in both tumor models, with the published claims of serotonin mediation of satiety, it is hypothesized that cancer anorexia may be mediated, at least in part, by serotonin. Results of the determinations of catecholamines should be followed by a more systematic investigation into a possible role for these neurotransmitters in the mediation of cancer anorexia.

As tryptophan shares a common transport carrier with the other neutral amino acids in the blood-brain barrier, transport of this amino acid is susceptible to competition by these neutral amino acids. Increasing plasma levels of the branched chain amino acids, accomplished by diet enrichment with these amino acids, in order to obtain increased competition was the purpose of experiments described in **chapter 8**. Feeding a 37% branched chain amino acid diet to Walker 256 carcino sarcoma bearing animals results in a 48-hour delay in the onset of cancer anorexia, as compared to control animals, fed a 25% branched chain amino acid, isonitrogenous control diet. Further enrichment of the diet with these compounds does not show such a behavioral effect. The mechanisms behind these observations are not known.

Inhibition of the key enzyme in serotonin synthesis, tryptophan hydroxylase, is achieved by central administration of parachlorophenylalanine. Intraventricular injection of this drug in tumor-bearing animals (**chapter 9**) results in significant depletion of brain serotonin associated with a significant delay in the onset of cancer anorexia by two days. The tumor bearing animals eventually becoming anorectic in the presence of continued lower 5-hydroxyindoleacetic acid levels, suggests an aspecificity of serotonin in the mediation of

cancer anorexia, and additional mechanisms being active.

Intraventricular administration of the serotonin receptor blocker methysergide in different doses failed to increase food intake in tumor bearing animals, though increased central serotonin activity was suggested in these animals (**chapter 10**). It was hypothesized, that cancer anorexia could be mediated primarily through serotonin 1 receptors, because methysergide shows a higher affinity for serotonin 2 receptors.

Selective serotonin depletion by central administration of the serotonin neurotoxic drug 5,7-dihydroxytryptamine does not disinhibit feeding in either control or tumor bearing animals (**chapter 11**). Although administration of this drug has once been reported to result in increased food intake and body weight gain, subsequent studies have not been able to replicate these results. Thus, the significance of the absence of a response to serotonin depletion by this drug in cancer anorexia is uncertain.

The response to chemical stimulation of the paraventricular hypothalamus in tumor bearing animals was tested in two experiments described in **chapter 12**. It was concluded that norepinephrine induced eating is not influenced by the presence of a tumor and that manipulation of the serotonin system at the level of investigation, viz. the paraventricular hypothalamus, does not alter differentially the response to this stimulation in tumor bearing animals. Thus, these results again contribute to the uncertainty of serotonin mediating cancer anorexia.

**Chapter 13** summarizes the results of the previous experiments and concludes that manipulation of the serotonin system does not lead to consistent support for the hypothesized serotonergic mediation of cancer anorexia. Furthermore, determination of norepinephrine and dopamine levels did not indicate catecholaminergic involvement in the mediation of cancer anorexia.

**Chapter 14** discusses the mechanisms that may cause the observed indications for altered tryptophan metabolism, and concludes that further research concentrating on factors that regulate tryptophan plasma levels, should be conducted before any specificity of the observed changes in relation to cancer disease can be claimed. Furthermore, the seemingly contradictory conclusions of the two sets of experiments presented in this thesis regarding the hypothesized serotonergic role in cancer anorexia is discussed. The general conclusion is that serotonin may mediate a general inhibitory control over motivated behavior, including feeding. On top of this phenomenon other mechanisms may mediate specifically cancer anorexia. Most recent research indicates that the dopaminergic system may be one of such mechanisms.

**Chapter 15** reviews very briefly to what extent cancer anorexia contributes to the development of cancer cachexia, the state of emaciation in cancer disease that contributes significantly to the morbidity and mortality of this disease. It is concluded that little is known about this specific quantification, but also that adaptation to energy expenditure, and thus restoration of normal regulatory mechanisms, will expell any additional claim from the part of decreased intake on the development of cachexia in cancer disease.



# Samenvatting

Anorexie, het verlies van eetlust is een frequent voorkomend symptoom bij kanker, dat, naar algemeen aangenomen wordt, vaak in een vroeg stadium van de ziekte optreedt.

De incidentie van anorexie is onbekend, en tot nu toe werden geen pogingen ondernomen om het probleem te quantificeren, zowel voor wat betreft de incidentie, als voor wat betreft de bijdrage van anorexie in het ontstaan van cachexie. Met name dit laatste fenomeen is bij kanker van significant belang voor het ontstaan van morbiditeit en mortaliteit. Indirect wordt daarmee de noodzaak onderstreept om kennis te verkrijgen omtrent de pathofysiologie van kanker anorexie. Het gebrek aan deze kennis is enerzijds te wijten aan de moeilijkheid om de anorexie te isoleren uit de veelheid van veranderingen, die optreden onder invloed van een maligniteit, en anderzijds aan het feit, dat de fysiologie van eetgedrag, d.w.z. van honger en verzadiging, niet goed bekend is.

In **hoofdstuk 1** worden enkele theoriën beschouwd die opgesteld werden met betrekking tot de regulering van eetgedrag en hun mogelijke rol in het ontstaan van kanker anorexie. Onder andere wordt de rol van aminozuren in de regulering van eetgedrag door neuronale structuren gezien. Ten aanzien van dit systeem kwam men enkele jaren geleden tot het inzicht dat de hersenen niet autonoom voedingsstoffen uit de bloedbaan kunnen opnemen, ongeacht de voedingstoestand van het individu, maar dat het milieu achter de bloed-hersen barrière ook beïnvloedbaar is door veranderingen in het dieet. Derhalve zullen door het dieet geïnduceerde veranderingen van plasma-aminozuur concentraties resulteren in veranderingen van de concentratie van deze aminozuren in het hersenmilieu. Het essentiële aminozuur tryptofaan is in dit opzicht uitgebreid bestudeerd, omdat dit aminozuur in de hersenen de voorloper is van de synthese van de neurotransmitter serotonine. Deze neurotransmitter is geassocieerd met een remmende werking op eetgedrag. In dit hoofdstuk wordt daarom een kort resumé gegeven van de factoren die het bloed-hersen barrière transport van tryptofaan beïnvloeden. Met betrekking tot kanker hebben Krause en medewerkers een verhoogde concentratie van het ongebonden tryptofaan in het plasma van tumordragende ratten in vergelijking met ondervoede en normale controle ratten beschreven. Deze afwijking werd toegeschreven aan verminderde tryptofaan binding aan albumine, omdat de albumine concentraties bij deze dieren verlaagd waren en de voor binding concurrerende vrije vetzuren concentraties verhoogd bleken. In de aanwezigheid van een normale activiteit van het aminozuur transport systeem in de bloed-hersen barrière, duidde hij deze plasma-afwijkingen als voornaamste veroorzaker van de tegelijkertijd in de hersenen gevonden verhoogde tryptofaan concentraties bij tumordragende ratten. Deze verhoogde concentratie van tryptofaan in de hersenen zou aanleiding geven tot verhoogde serotonine synthese en degradatie. Door deze biochemische afwijkingen te correleren aan de van serotonine bekende inhibitie van eetgedrag, kwamen Krause en medewerkers tot de hypothese, dat verhoogde centrale serotoninerge activiteit gebaseerd op veranderingen in de tryptofaan binding in het plasma, een oorzakelijke rol zou kunnen spelen in het ontstaan van kanker anorexie bij proefdieren. Het doel van de studies in dit proefschrift is de functionele waarde van bovengenoemde hypothese te testen. Om dit te kunnen doen werden twee soorten experimenten gebruikt; in de ene groep experimenten werden de correlaties tussen kanker anorexie en veranderde serotonine biochemie, waarvan Krause het

bestaan suggereerde, verder uitgewerkt (hoofdstuk 3,4,5,6, samengevat in hoofdstuk 7), terwijl in de andere groep het serotoninerge systeem op verschillende wijzen werd gemanipuleerd, waarbij het effect van deze manipulaties op eetgedrag bij kankerdragende ratten werd geëvalueerd (hoofdstukken 8,9,10,11,12, samengevat in hoofdstuk 13). In **hoofdstuk 2** worden de opzet van de experimenten, en de gebruikte tumor-modellen bij de rat beschreven, alsmede de biochemische en statistische technieken die voor de studies in dit proefschrift werden aangewend.

**Hoofdstuk 3** beschrijft vier experimenten, die werden ondernomen om de resultaten van Krause te bevestigen, en het Walker 256 carcinosarcoma tumormodel bij de rat, dat voor deze oorspronkelijke studies werd gebruikt, te definiëren.

De resultaten van deze proeven toonden aan dat implantatie van de Walker 256 tumor in onvolwassen vrouwelijke Sprague-Dawley ratten de tumor-gastheer zal doden, anorexie zal induceren op een constant moment in het tumorgroei-proces maar niet zal leiden tot de ernstige vermagering die in het algemeen geassocieerd wordt met kanker. De tumorgroei blijft beperkt tot een regionaal proces. De biochemische analyses toonden aan dat bij tumordragende ratten vergeleken met ondervoede en normale controle dieren de plasma totaal tryptofaan concentraties verlaagd en plasma ongebonden tryptofaan concentraties verhoogd waren. Deze afwijkingen zouden bij normale aminozuur transport activiteit in de bloed-hersen barrière verantwoordelijk kunnen zijn voor de tegelijkertijd vastgestelde verhoogde hersen tryptofaan concentraties die geassocieerd bleken met verhoogde hersen serotonine concentraties en verhoogde concentraties van de serotonine metaboliet 5-hydroxyindolazijnzuur.

De experimenten in **hoofdstuk 4** onderzoeken de relatie in tijd tussen het ontstaan van kanker anorexie en het ontstaan van de biochemische verandering in het serotonine systeem. Deze experimenten werden gedaan in het Walker 256 tumor model, omdat bij dit model het ontstaan van anorexie met vrij grote zekerheid voorspelbaar is. De resultaten tonen aan dat de verandering van serotoninerge activiteit in de hersenen onmiddellijk voorafgaat aan het ontstaan van kanker anorexie. Catecholamine concentraties in de hersenen vertoonden geen enkele correlatie met het ontstaan of de ernst van de kanker anorexie.

De experimenten in **hoofdstuk 5** werden in een ander tumormodel gedaan. Een methylcholanthreen geïnduceerd sarcoma, dat geïmplanteerd werd in volwassen mannelijke Fisher 344 ratten, veroorzaakte langdurige anorexie en een significante cachexie bij de tumordragende dieren, terwijl de normale groei bij gepaard gevoede controle dieren ongedaan werd gemaakt. Ongewijzigd blijven van het serotonine metabolisme bij deze ondervoede niet kankerdragende ratten en de gelijkenis van de afwijkingen in het tryptofaan en serotonine metabolisme met de waarnemingen bij het Walker 256 tumormodel suggereren dat de biochemische veranderingen in het serotoninerge systeem een causale relatie hebben met de ontwikkeling van kanker anorexie, en niet het gevolg zijn van de ondervoeding die bij dit ziektebeeld wordt gezien. Voorts lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat deze biochemische veranderingen een algemeen fenomeen zijn en niet gebonden aan een bepaald tumormodel. Tenslotte werden bij dit tumormodel voor het eerst afwijkingen in het catecholaminerger systeem gemeten die op een additionele rol in het ontstaan van kanker anorexie van deze neurotransmitters zouden kunnen wijzen.

**Hoofdstuk 6** geeft de resultaten van de analyse van serotoninerge activiteit in verschillende hersendelen weer, zoals die werd uitgevoerd bij beide tumormodellen. Deze studies suggereren dat serotoninerge activiteit bij anorectische tumordragende ratten verhoogd is in gebieden die kernen bevatten welke in de literatuur geassocieerd zijn met de controle over voedselinname gedrag. Er is echter weinig bekend over de functionele relatie tussen parameters van regionale serotoninerge activiteit en eetgedrag.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van de experimenten uit de vorige hoofdstukken samengevat; ten aanzien van de tumormodellen wordt geconcludeerd dat het Walker 256

tumormodel in onvolwassen vrouwelijke Sprague-Dawley ratten een goed reproduceerbaar model voor kanker anorexie is dat zo snel tot de dood van de gastheer leidt, dat slechts een milde cachexie ontstaat en dat het methylcholanthreen geïnduceerde sarcoma geïmplanteerd in volwassen mannelijke Fisher 344 ratten een model voor langdurige anorexie en ernstige cachexie is. Door associatie van de gevonden suggesties voor het bestaan van verhoogde centrale serotoninerge activiteit bij beide tumormodellen met de bewering uit de literatuur dat serotonine verzadiging zou overbrengen, wordt de hypothese bevestigd dat kanker anorexie, op zijn minst gedeeltelijk, door serotonine veroorzaakt zou kunnen worden. Voorts zou een mogelijke catecholaminerge rol in het ontstaan van kanker anorexie nader onderzocht dienen te worden op basis van de afwijkingen, gevonden in de hiervoor beschreven experimenten.

Omdat tryptofaan voor transport naar de hersenen door de bloed-hersen barrière een aminozuur transport systeem gebruikt dat dit aminozuur deelt met andere neutrale aminozuren, is dit transport gevoelig voor competitie van deze neutrale aminozuren. Door de plasma concentraties van de vertakte keten aminozuren te verhogen, hetgeen bereikt werd door het rattenvoer te verrijken met vertakte keten aminozuren, zou de competitie voor binding aan het aminozuur transport systeem vergroot kunnen worden (**hoofdstuk 8**). Inderdaad bleek dat consumptie van rattenvoer dat 37% vertakte keten aminozuren bevat, in vergelijking met het controlevoer, dat 25% vertakte keten aminozuren bevat, uitstel van 48 uur in het ontstaan van kanker anorexie tot gevolg heeft. Verdere verrijking van het voer met vertakte keten aminozuren tot een totaal van 47% leidde niet tot een verder uitstel in het ontstaan van kanker anorexie. Het mechanisme dat deze gedragsveranderingen induceert, is echter onbekend en zou aanleiding moeten zijn voor nader onderzoek.

Remming van het sleutelenzym in de synthese van serotonine, te weten tryptofaanhydroxylase, kan worden bereikt door intracerebrale toediening van para-chlorophenylalanine. Toediening van deze stof bij tumordragende ratten resulteert, zoals beschreven in **hoofdstuk 9**, in een significante reductie van hersenconcentraties van serotonine, terwijl een eveneens significant uitstel van 2 dagen in het ontstaan van kanker anorexie werd bereikt. De tumordragende dieren werden echter uiteindelijk toch anorectisch, hoewel het 5-hydroxyindolazijnzuur nog steeds verlaagd was. Deze bevinding suggereert dat serotonine niet specifiek is wanneer het gaat om modificeren van kanker anorexie.

Intracerebrale toediening van de serotonine receptor blokker methysergide aan tumordragende ratten leidde niet tot modificatie van het eetgedrag bij deze dieren, zoals is beschreven in **hoofdstuk 10**. Ten aanzien van de reden voor het gebrek aan effectiviteit van deze serotonine blokker werd gehypothetiseerd dat kanker anorexie voornamelijk door serotonine 1 receptoren wordt gemedieerd terwijl methysergide een hoge affiniteit heeft voor serotonine 2 receptoren.

**Hoofdstuk 11** beschrijft dat selectieve serotonine depletie door intracerebrale toediening van het serotonine neurotoxicum 5,7-dihydroxytryptamine geen ontremming van het eetgedrag van tumordragende dieren tot gevolg heeft. Hoewel eenmaal werd beschreven dat toediening van dit neurotoxicum resulteert in vermeerdering van voedselinname en verhoging van lichaamsgewicht bij ratten, konden aanvullende onderzoeken deze resultaten niet bevestigen. Derhalve is de significantie van de afwezigheid van enig effect van dit neurotoxicum op het voedselinname gedrag bij kankerdragende ratten niet duidelijk. In **hoofdstuk 12** worden de resultaten van chemische stimulatie van de paraventriculaire hypothalamus beschreven. De conclusie van deze experimenten is dat norepinephrine geïnduceerd eten onveranderd is bij tumordragende dieren en dat manipulatie van het serotoninerge systeem op het niveau van de paraventriculaire hypothalamus ook niet tot andere effecten bij tumordragende ratten leidt in vergelijking met niet tumor dragende controledieren. Derhalve dragen deze resultaten bij tot de onzekerheid welke bestaat omtrent de rol van serotonine als mediator van kanker anorexie.



**Hoofdstuk 13** vat de resultaten uit de boven beschreven experimenten samen. De conclusie luidt dat manipulatie van het serotoninerge systeem niet leidt tot een consistente steun voor de gehypothetiseerde rol van serotonine in het ontstaan van kanker anorexie. De resultaten van de catecholamine bepalingen in de experimenten in het derde deel leidden niet tot een aanwijsbare rol van deze neurotransmitters in het ontstaan van kanker anorexie.

Het discussie**hoofdstuk 14** probeert de gevonden indicaties voor veranderd tryptofaam metabolisme te verklaren en komt tot de conclusie, dat, waar er te weinig kennis bestaat omtrent de mechanismen die onder normale omstandigheden tryptofaam concentraties in het plasma reguleren, verdere research nodig is om de oorzaken van de tryptofaam afwijkingen op te sporen, en daarmee een oordeel te geven of dit een voor de kankersituatie specifieke afwijking is. Voorts worden de schijnbaar tegenstrijdige conclusies van de twee groepen experimenten in dit proefschrift ten aanzien van de gehypothetiseerde rol van serotonine in het ontstaan van kanker anorexie beschouwd. De algemene conclusie van deze beschouwing luidt dat serotonine een algemeen remmende werking zou kunnen uitoefenen over een groot aantal gemotiveerde gedragingen, waaronder voedingsgedrag. Bovenop dit fenomeen gesuperponeerd zouden andere mechanismen meer specifiek anorexie bij kanker kunnen veroorzaken. De meest recente research lijkt aan te geven dat het dopaminerge systeem tot die additionele mechanismen zou kunnen behoren.

**Hoofdstuk 15** beschouwt zeer in het kort in hoeverre kanker anorexie bijdraagt in het ontstaan van kanker cachexie, de uitmergelingstoestand, die vaak zo kenmerkend is voor kanker en zo significant bijdraagt in de morbiditeit en mortaliteit van deze ziekte. Vooralsnog blijkt weinig bekend omtrent deze specifieke quantificering van de rol van kanker anorexie, maar de algemene veronderstelling lijkt gerechtvaardigd, dat herstel van normale regelmechanismen van eetgedrag aanpassing aan de verhoogde energie behoefte van de tumor gastheer mogelijk maakt, waardoor die bijdrage in het ontstaan van kanker cachexie wordt geneutraliseerd, welke afkomstig is van verminderde inname van energie.